

Tierexperimentelle Untersuchungen
über die pharmakologische Beeinflussung
der Gehirndurchblutung durch
Adenosin-Mono-Phosphat, Adenosin-Tri-Phosphat,
Euphyllin, Cordalin und Papaverin

von

WALTER NIEDERMAYER

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität München
Direktor: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
PHARMAKOLOGISCHE BEEINFLUSSUNG DER GEHIRN-
DURCHBLUTUNG DURCH ADENOSIN-MONO-PHOSPHAT,
ADENOSIN-TRI-PHOSPHAT, EUPHYLLIN, CORDALIN
UND PAPAVERIN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Walter Niedermayer

aus

München



1959

5349/60

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Referent Professor Dr. med. A. Bernsmeier
2. Referent Professor Dr. Dr. med. et phil. G. Bodechtel
Dekan Professor Dr. med. H. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung : 1. XII. 1959

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit
gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
I. Einleitung und Problemstellung	5
II. Zur Anatomie der Gefäße am und im Katzenschädel	8
III. Methodik	14
IV. Ergebnisse	21
V. Besprechung der Ergebnisse	33
VI. Zusammenfassung	43

I. Einleitung und Problemstellung

Cerebrale Durchblutungsstörungen zählen zu den häufigsten Todesursachen bei Menschen im mittleren und höheren Lebensalter. Daher war man schon seit langem bemüht, auf medikamentösem Wege den Gehirnkreislauf günstig zu beeinflussen. Die verschiedensten Versuchsanordnungen wurden verwandt, um den Nachweis der Wirkung eines Präparates auf das Gefäßsystem zu führen. Da die Präparation der zum Gehirn führenden Gefäße zum Teil grosse Schwierigkeiten bereitete oder aber die Meßapparatur wenig geeignet war, stellten viele Autoren ihre Beobachtungen an anderen, leichter zugänglichen Organen an und schlossen dann auf ein ähnliches Verhalten der cerebralen Vasomotorik.

Es liegen jedoch auch viele Publikationen vor, die über Messungen an Gefäßen berichten, die an der Blutversorgung des Gehirnes beteiligt sind (Art. carotis interna und Art. vertebralis des Hundes, Art. carotis der Katze). Zum Teil sehr widersprechende Ergebnisse wurden gewonnen. Die Ursache dafür mag unter anderem darin liegen, dass bei diesen Tieren zahlreiche Anastomosennetze zwischen intra- und extrakraniellen Gefäßen existieren. Da es sehr schwierig ist, diese Anastomosen zu unterbinden, ohne gleichzeitig durch den grossen operativen Eingriff die physiologische Vasomotorik zutiefst zu stören, haben die meisten modernen Untersucher der Physiologie des cerebralen Blut-

kreislaufs (u.a. M.SCHNEIDER) die früher üblichen Methoden weitgehend verlassen und sich anderen Untersuchungsverfahren zugewandt. Von diesen sind von besonderer Bedeutung die durch LUDWIGS (18) im Institut von M.SCHNEIDER modifizierten GIBB'schen Sonden, die in verschiedenen Stellen eines Tiergehirns eingestochen werden können und eine Änderung der dort vorhandenen Durchblutung auf thermoelektrischem Wege anzeigen. Der Nachteil dieser sehr schönen Methode ist die Unmöglichkeit, mit ihr quantitative Aussagen zu machen. Ferner kann nur das Durchblutungsverhalten weniger Kubikmillimeter Hirngewebe erfaßt werden, das nämlich um die Sondenspitze liegt. Ausserdem besteht die Gefahr, bei der Einführung der Sonden Traumen im Hirngewebe zu setzen.

Die Stickoxydulmethode, die von KETY und SCHMIDT (16) entwickelt worden ist, hat besonders für die Messung der Gehirndurchblutung am Menschen grosse Bedeutung erlangt. Doch auch diese Methode hat einen wesentlichen Nachteil: Sie gibt nur Aufschluß über die cerebrale ZirkulationsgröÙe pro Gesamtgehirn über eine bestimmte Zeit, also einen integrierten Wert, so dass kürzer dauernde Durchblutungsschwankungen nicht erfaßt werden können. Theoretisch besteht so zum Beispiel die Möglichkeit, dass die Injektion eines Präparates zu Anfang eine starke Mehr-, dann Minderdurchblutung bewirkt, ohne dass diese Änderungen der Durchblutungsgrößen mit der Stickoxydulmethode festgestellt werden können.

Trotz der oben erwähnten Schwierigkeiten ist es im Tierversuch jedoch möglich, quantitative Angaben über die Durchblutung in cerebralen Gefäßen zu machen. Durch Untersuchungen von TAESCHLER, CERLETTI und ROTHLIN (34), CHUNGCHAROEN, DE BURGH DALY, NEIL und SCHWEITZER (4) sowie HOLMES, NEWMAN und WOLSTENCROFT (14) zeigte sich nämlich, dass bei der Katze die Art. vertebralis im obersten Teil, abgesehen von einem winzigen und zu vernachlässigenden Seitenästchen zur Nackenmuskulatur und Art. occipitalis, ihr Blut ausschliesslich ins Schädelinnere, und zwar in die Gehirnsubstanz führt. Gelingt es also, die Durchblutungsgrösse dieses Gefäßes exakt zu messen, so sind Studien über die Reaktion cerebraler Gefäße unter dem Einfluss vasoaktiver Stoffe möglich.

Mit dem Bubble-flow-meter nach DUMKE und SCHMIDT (9), modifiziert von BRAUN, ALTHOFF und TAUGNER (3) haben wir ein Gerät zur Hand, das eine ausreichende quantitative Messung der Durchblutung eines Gefäßes erlaubt.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher Untersuchungen mit dieser Apparatur an der Art. vertebralis der Katze durchgeführt. Die Aufgabe bestand darin, die Wirkung einzelner gefäßaktiver und in der Klinik viel gebrauchter Präparate auf die Hirndurchblutung zu untersuchen.

Da bei der angewandten Methode der Vorteil bestand, ohne Schwierigkeiten Injektionen sowohl in eine Vene als auch direkt in das zum Gehirn führende Gefäß geben zu können, wurden vergleichende Untersuchungen über das Verhalten der cerebralen Durchblutung unter dem Einfluß dieser beiden verschiedenen Applikationsformen ausgeführt.

II. Zur Anatomie der Gefäße am und im Katzenschädel

Um die Darstellung der Gefäßversorgung des Katzengehirns haben sich besonders CHUNGCHAROEN mit Mitarbeitern (4), TAESCHLER, CERLETTI und ROTHLIN (34) sowie HOLMES mit Mitarbeitern (14) bemüht. In ihren Arbeiten kamen folgende Untersuchungstechniken zur Anwendung:

- a) Präparative Darstellung der Gefäße nach Injektion einer erhärtenden Flüssigkeit in den arteriellen Hirnkreislauf (CHUNGCHAROEN - 4),
- b) Farbstoffinjektionen in die zum Schädel führenden Arterien mit nachfolgender Untersuchung der angefärbten Gefäßregionen (HOLMES und Mitarbeiter - 14),
- c) Carotis- und Vertebralisangiographien durch Injektion eines Röntgenkontrastmittels (TAESCHLER, CERLETTI und ROTHLIN - 34),

- d) Druckmessungen im Carotis-Sinus, die auf das Ausmaß von Gefäßverbindungen zwischen Art. carotis und Art. vertebralis schließen lassen (CHUNGCHAROEN und Mitarbeiter - 4).

Nach den Ergebnissen der vorgenannten Untersuchungen liegen am Schädel der Katze folgende Gefäßverhältnisse vor:

Die Art. carotis interna ist nur angedeutet und ihre Funktion wird von der Art. pharyngica ascendens übernommen. In den von CHUNGCHAROEN und Mitarbeitern (4) durchgeführten Präparationen erscheint die Art. carotis interna nur als ein dünner Faden, der die Markierungsinjektionsflüssigkeit ausschliesslich in seinem proximalen Teil enthielt. Jenseits der unteren Grenze der Bulla tympanica war dieses Gefäß nicht mehr zu verfolgen.

Verff. schließen daraus, dass die Blutmenge, die den Circulus arteriosus Willisi durch die Art. carotis interna erreicht, sehr klein sein muss.

Die Art. maxillaris interna, die der Art. carotis communis entspringt, teilt sich wiederholt und bildet dadurch ein kompliziertes Rete arteriosum externum, das den N. maxillaris umspinnt. Dieses Netz sendet anastomosierende Gefäße durch die Fissura orbitalis und entlang dem

Vorderrand des V. Gehirnnerven zum Sinus cavernosus. Hier vereinigen sich die Gefäße dieses Netzes wieder und bilden dadurch eine einzige efferente Arterie. Diese wendet sich nun nach rostral und verläuft entlang der seitlichen Grenze der Hypophysengegend. An ihrem vorderen Ende biegt sie nach oben, verbindet sich mit dem entsprechenden Gefäß der anderen Seite und einem Ast der Art. basilaris und mündet in den Circulus arteriosus Willisi ein.

Vom vorderen Ausdehnungsbereich des Rete arteriosum externum bds. geht mindestens je ein ziemlich großes Gefäß aus, das zwischen diesen äusseren Netzen als Art. ethmoideae internae verläuft. Die Gefäße beider Seiten anastomosieren etwa in der Mittellinie und geben einen zentralen Ast zu den Meningen in ihrem vorderen Bereich ab. Ausserdem stehen sie auch mit dem Rete ethmoideum und einem kleinen Ast der Art. cerebralis anterior in Verbindung.

Die Art. ethmoideae externae, die ebenfalls im vorderen Ausbreitungsbereich des Rete arteriosum externum entspringen, verbinden sich in einem arteriellen Plexus in den frontalen und ethmoidalen Regionen.

Die Art. occipitalis und die Art. pharyngica ascendens entstehen von einem gemeinsamen Stämmchen, nahe der Abgangsstelle der Art. carotis interna.

Die Art. vertebrales liegen in den von den Foramina costotransversaria der Halswirbelkörper gebildeten Kanälen. Während ihres Verlaufes schädelwärts senden sie kleine, segmentale Arterien aus, die mit den Spinalnerven ins Rückenmark ziehen. Ehe sie sich schliesslich zur Art. basilaris vereinigen, erhalten sie zwei Endäste der Art. spinalis anterior. In ihren proximalen Abschnitten geben sie je ein winziges Ästchen ab, das zur Nackenmuskulatur zieht und mit der Art. occipitalis in Verbindung steht.

Nach Ansicht von CHUNGCHAROEN und Mitarbeitern (4) ergibt der Größenvergleich der einzeln angelegten Art. basilaris mit den anastomosierenden kleinen Gefäßen aus dem Rete arteriosum externum, dass die Blutversorgung des Gehirns zum größeren Teil aus diesen, letztgenannten Gefäßen erfolgt. Während die Carotiden jedoch ausserdem noch die gesamte Haut und Muskulatur von Hals und Kopf versorgen, führen die Art. vertebrales ihr Blut fast ausschliesslich zum Gehirn, nämlich zur Medulla oblongata und Cerebellum und münden dann in die hintere Kommunikation des Circulus arteriosus Willisi ein.

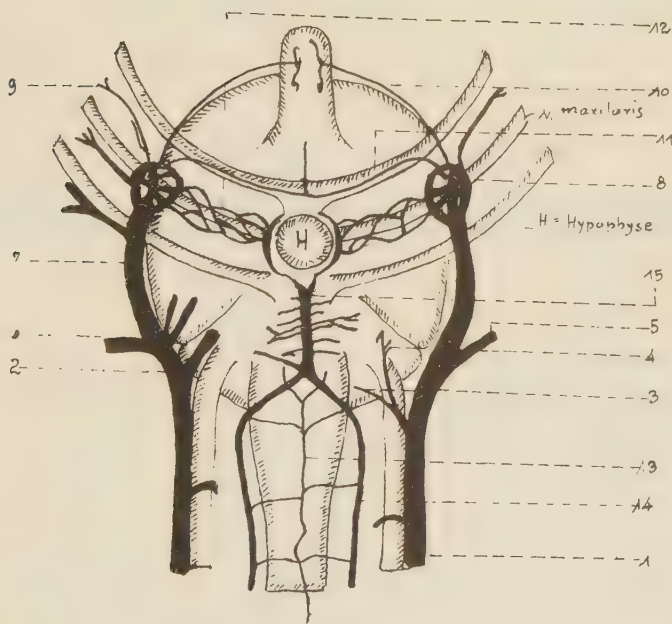
TAESCHLER, CERLETTI und ROTHLIN (34) weisen auf das Vorhandensein eines bzw. mehrerer sehr kleiner Seitenästchen hin, die von der Art. vertebralis im herznahen Anteil zu den Weichteilen des Nackens ziehen. Im oberen Anteil, nämlich oberhalb des zweiten Halswirbelkörpers, findet sich selten nur ein einziges winziges Seiten-

ästchen. (35).

Zusammenfassend ist zu sagen, daß aufgrund all dieser Untersuchungen die Katze für Messungen der cerebralen Durchblutung als Versuchstier geeignet ist, da die Art. vertebralis fast ausschliesslich Gehirnsubstanz versorgt. Die beiden Carotisarterien hingegen durchströmen hauptsächlich extrakranielle Gebiete, senden jedoch starke Anastomosennetze ins Schädelinnere.

Skizze zu Abschnitt II

(In Abänderung nach CHUNGCHAROEN u. Mitarb.)

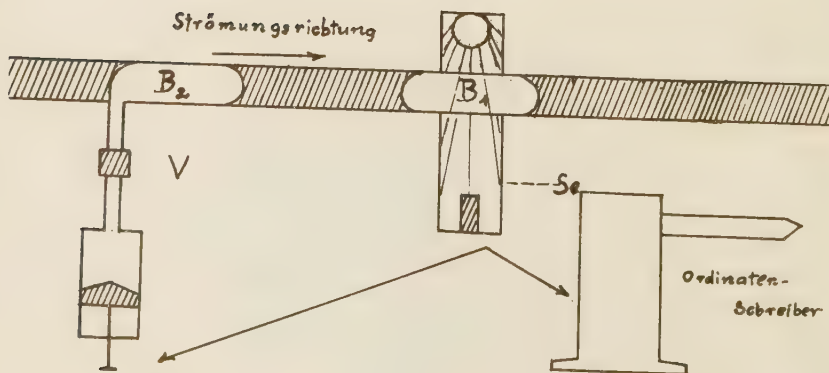
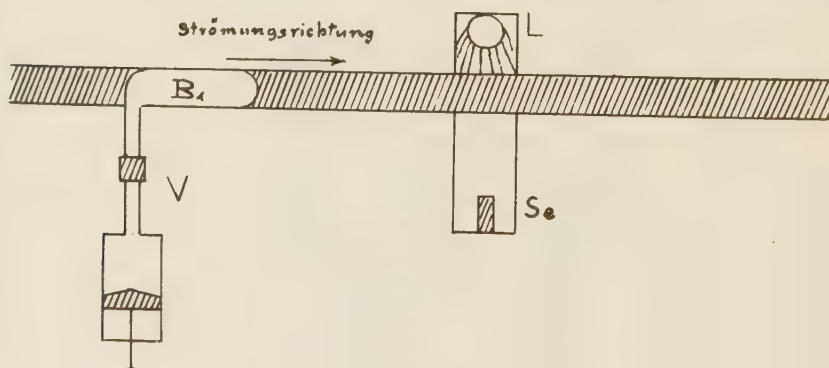


- 1.) Art. carotis communis
- 2.) Art. carotis externa
- 3.) Art. occipitalis
- 4.) Art. pharyngica ascendens
- 5.) Art. lingualis
- 6.) Art. maxillaris externa
- 7.) Art. maxillaris interna
- 8.) Rete arteriosum externum
- 9.) Art. orbitalis
- 10.) Art. ethmoidea externa
- 11.) Art. ethmoidea interna
- 12.) Anastomosen
- 13.) Art. spinalis anterior
- 14.) Art. vertebralis
- 15.) Art. basilaris

III. Methode:

A. Bubble-flow-meter

Das Bubble-flow-meter ist eine sogenannte "blutige" Meßmethode. Das Prinzip seiner Arbeitsweise ist einfach und soll anhand zweier Skizzen erläutert werden.



Beim Ventil V wird anfangs mechanisch eine Luftblase B 1 in ein Glasröhrchen eingebracht, das in das arterielle Kreislaufsystem eingeschaltet ist. Diese Luftblase B 1 wird nun durch den Blutstrom vorwärts bewegt und passiert dabei die Lichtquelle L vor der Selenzelle Se. In diesem Augenblick treffen die von der Lichtquelle L ausgesandten Strahlen die Photozelle (Se) und führen zu einem elektrischen Stromimpuls. Dieser bewirkt über entsprechende Verstärkersysteme,

- a) dass über das Ventil V eine neue Luftblase B 2 in das Rohr eingebracht wird,
- b) dass der Registrierarm eines Jaquet'schen Ordinaten-Schreibers, der kontinuierlich mit konstanter Geschwindigkeit vertikal steigt, auf den Nullpunkt fällt.

Steigt also die Geschwindigkeit der Durchströmung im Rohr, so gelangen die bei V jeweils eingetretenen Luftblasen B rascher zu der Photozelle, so dass die Impulse auf den Ordinaten-Schreiber in kürzeren Zeitabständen erfolgen.

Bei den abgebildeten Kurven bedeuten also:

hohe Ordinaten	:	langsame Durchblutung,
niedere Ordinaten:		rasche Durchblutung

Die gesetzten Luftblasen entweichen jenseits der Photozelle wieder aus dem System, so daß Luftembolien ausge-

geschlossen sind.

Jeweils am Ende der Versuche wurden entsprechende Eichkurven mit dem Blut des Tieres aufgenommen, so dass quantitative Angaben über das Verhalten der Durchblutung möglich waren.

B. Versuchsanordnung

Es wurde an der Art. vertebralis von Katzen von 1,5 bis 4 kg in Urethan/Chloralose-Narkose (Urethan 300 mg/kg und 30 mg/kg Chloralose) registriert.

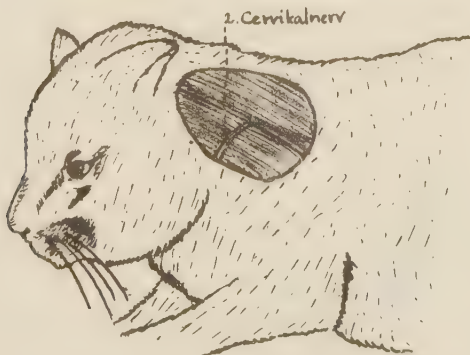
Das Aufsuchen der sehr kleinen und tiefliegenden Vertebralarterie geschieht auf folgende Weise:

Das Versuchstier wird in Seitenlage auf dem Operationstisch befestigt. Durch eine kleine Unterlage im Halsbereich wird eine leichte Skoliose erzielt, die im späteren Verlauf der Präparation eine günstigere Zugangsmöglichkeit zur Art. vertebralis schafft. Man orientiert sich über die ungefähre Lage der gesuchten Arterie, indem man über dem deutlich tastbaren seitlichen Fortsatz des Atlas einen Teil des Felles entfernt. (Skizze 1)

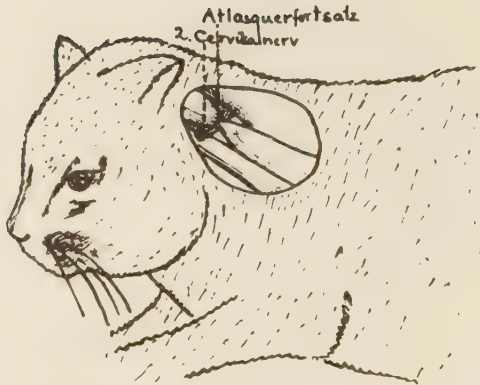


Skizze 1

Die nun sichtbare oberflächliche Schicht der Halsmuskulatur wird durch einen Längs- oder Querschnitt gespalten und entfernt. Unter ihr kommen weitere Muskelschichten zum Vorschein, über deren Anordnung die zweite und dritte Skizze Auskunft gibt.

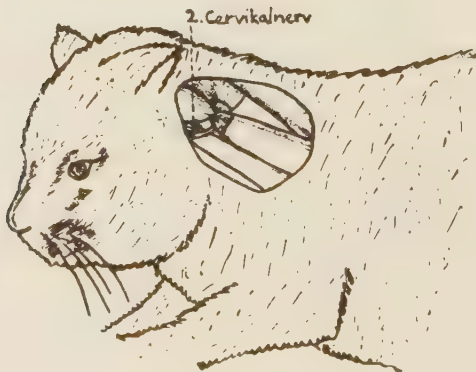


Skizze 2



Skizze 3

Der weitere Zugang zum obersten Vertebralisabschnitt wird dadurch erreicht, daß man diese Muskeln (Skizze 3) nach ihrer sorgfältigen Mobilisierung an geeigneter Stelle durchtrennt (Skizze 4).



Skizze 4

Nun liegt das Gebiet zwischen dem ersten und zweiten Halswirbel frei. Die Art. vertebralis verläuft mit der sie mitunter umspinnenden Vena vertebralis in einer gemeinsamen bindegewebigen Gefäßscheide und ist etwa von der Dicke einer Kanüle Gr. 2 (Skizze 5).



Skizze 5

Bei der Präparation der Arterie reißt die oben genannte Vene sehr leicht ein, die Blutstillung ist nur in den seltensten Fällen möglich, der Versuch muss dann abgebrochen werden.

Nach der Freilegung der Art. vertebralis im erwähnten Bereich, in einer Ausdehnung von 5 bis 6 mm, wird unmittelbar nach ihrem Austritt aus dem zweiten Halswirbelquerfortsatz eine Ligatur angelegt, während in das zum Gehirn führende Gefäßstück eine Kanüle (Gr. 1 - 2) eingeführt wird, die über Polyaethylenschläuche, unter Zwischen-

schaltung des Bubble-flow-meters, mit einer Art. femoralis verbunden wird.

Diese Versuchsanordnung gewährleistet eine normale Blutversorgung des Gehirns, da sowohl die andere Art. vertebralis als auch die beiden Carotiden unberührt bleiben.

Den arteriellen Blutdruck registrierte ein Hg-Manometer in einer Art. femoralis.

Die Temperatur des Blutes im Leitungssystem des Meßgerätes wurde durch einen Thermostaten konstant auf 38°C gehalten, einer Abkühlung des Versuchstieres wurde durch Glühbirnen unter dem Operationstisch vorgebeugt.

Die Versuche wurden entweder bei Spontan- oder bei Pumpenbeatmung durch eine Trachealkanüle durchgeführt.

Zur Gerinnungsverhütung dienten Liquemin und Thrombocid.⁺

Bei intraarterieller Applikation erfolgten die Injektionen in den vor der Art. vertebralis gelegenen Teil des Polyaethylenschlauches, bei intravenösen Gaben wurde eine Vena saphena verwandt.

⁺) Thrombocid: Der Fa. Dr. Benend, München-Solln, sei für die Überlassung der Substanz an dieser Stelle nochmals gedankt.

IV. Ergebnisse

A.

AMP⁺) (Adenosin-5 mono-Phosphorsäure) und
ATP⁺) (Adenosin-tri-Phosphorsäure)

1.) Intraarterielle Injektionen:

Nach intraarteriellen Injektionen von 1/16 bis 1/4 mg/kg AMP kam es fast stets zu einer 2 - 6 Minuten anhaltenden Durchblutungszunahme um 100 bis 250 % der Ausgangslage. Dabei blieb meist der arterielle Systemdruck konstant (Abb. 1).

Bei höherer Dosierung (bis zu 1 mg/kg AMP) war ebenfalls eine ausgeprägte Vasodilatation zu beobachten, der aber unmittelbar eine Senkung des Systemdruckes folgte.

Steigerte man die Dosis noch weiter, so fiel der Systemdruck nach etwa 30 Sekunden bei gleichzeitiger Bradykardie auf Werte unter 40 mm Hg ab, was eine ausgeprägte Abnahme der Durchblutung, bis zum vorübergehenden Stillstand, zur Folge hatte.

Die selben Reaktionen konnten mit der halben Dosis ATP, also 1/32 bis 1/8 mg/kg erhalten werden. Das Wirkungsverhältnis von AMP : ATP auf die Gehirngefäße beträgt also etwa 1:2 (Abb. 1).

⁺) Der Fa. Chemiewerk H o m b u r g A.G. sei an dieser Stelle für die Überlassung der Präparate gedankt.

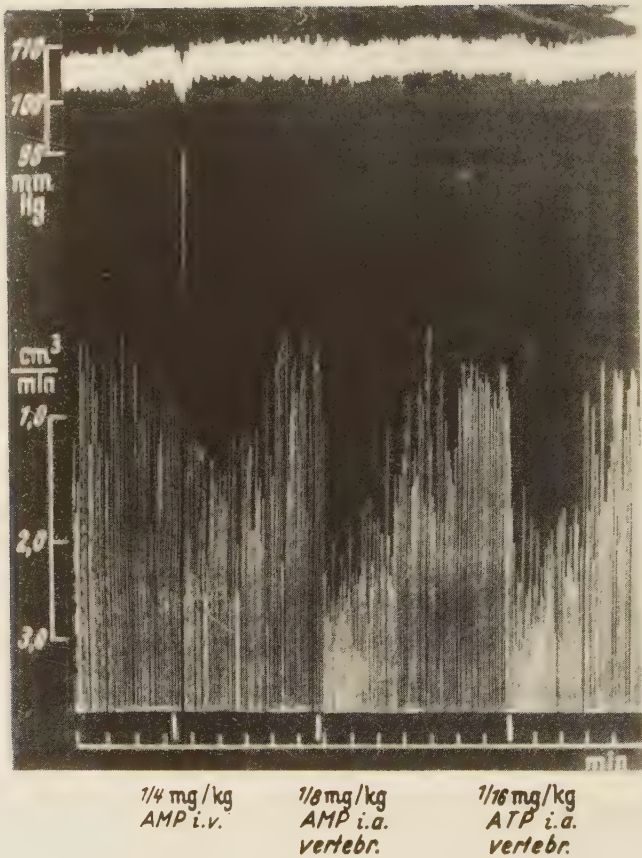


Abb.1. Von oben nach unten: 1. Art. Blutdruck. 2. Durchblutung der A. vertebralis. 3. Zeit in Minuten. Während die intravenöse Injektion von AMP nur eine geringfügige Mehrdurchblutung bewirkt, nimmt die Durchblutung nach intraarteriellen Injektionen von AMP bzw. halber Dosierung ATP um etwa 150 % zu. Der Blutdruck bleibt dabei konstant

2.) Intravenöse Injektionen:

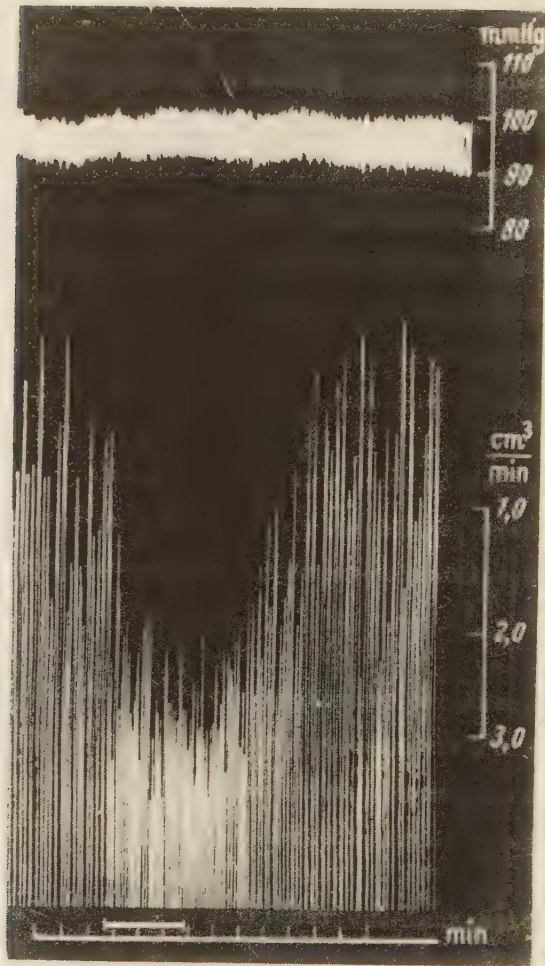
Mit intravenösen Injektionen eine Durchblutungszunahme zu erzielen, gestaltete sich besonders schwierig. Wurde nämlich die Dosierung so niedrig gehalten, dass am Blutdruck keine Änderung eintrat, so blieb auch die Durchblutungsgrösse unbeeinflusst.

Eine Steigerung der Dosis aber konnte bereits zu einer mehr oder minder starken Drucksenkung führen, bei der die Durchblutungsgrösse entweder konstant blieb oder passiv dem Blutdruckverlauf folgte. Oft war dabei eine ausgeprägte Bradykardie zu beobachten. Nur in einem ganz schmalen Bereich, bei gerade optimaler Dosierung, die für jedes Tier verschieden war ($1/8$ bis $1,0$ mg AMP/kg bzw. $1/16$ bis $1/2$ mg/kg ATP), waren Zunahmen der Durchblutung um 10 bis 15 % der Ausgangslage zu registrieren, die jedoch nur etwa 1 Minute anhielten (Abb. 1).

3.) Intraarterielle Dauerinfusionen

von $1/64$ bis $1/32$ mg/kg AMP bzw. den halben Dosen von ATP pro Minute hatten stets eine Durchblutungszunahme um 200 bis 300 % zur Folge, die über die gesamte Infusionsdauer anhielt. Diese Gefäßdilatation bestand auch nach Absetzen der Infusion noch 5 bis 10 Minuten weiter, um dann allmählich auf den Ausgangswert zurückzugehen (Abb. 2).

Die Dosierung durfte, ähnlich wie bei den Einzelinjektionen, nur so hoch gewählt werden, dass keine wesentliche Blutdrucksenkung eintrat.



AMP-Infusion
in A.vertebr.
 $1/32 \text{ mg/kg} \times \text{min}$

Abb.2. Eine Dauerinfusion von AMP in die A. vertebralis (←→) hat eine anhaltende Durchblutungszunahme zur Folge. Nach Absetzen stellt sich nach 5 min wieder der Ausgangswert ein

4.) Die Bedeutung der Ausgangslage (Abb. 3, 4):

Abbildung 3 zeigt zunächst das typische Verhalten der Hirndurchblutung und des Blutdruckes nach einer intraarteriellen Injektion von $1/8$ mg/kg AMP. Nach etwa 10 Minuten wurde die Katze künstlich beatmet, wobei versucht wurde, Atmungsfrequenz und Atemvolumen den bei Spontanatmung herrschenden Verhältnissen anzupassen. Trotzdem kam es hiernach zu einem Blutdruckabfall von etwa 15 mm Hg, ohne Änderung der Größe der Durchblutung.

In diesem Zustand des verminderten Gefäßtonus verursachte eine gleich grosse intraarterielle Injektion eine wesentlich kürzer dauernde und geringere Durchblutungszunahme.

Die Bedeutung der Ausgangslage für den Ausfall einer Reaktion zeigt auch die folgende Abbildung 4. Hier atmete die Katze anfangs Zimmerluft, später aus einem Douglas-sack ein Gemisch von Luft und 6 % CO₂.

Unter der CO₂-Inhalation kam es zu einem leichten Druckanstieg und damit zu einer Durchblutungszunahme. In diesem Zustand der beschleunigten Durchströmung erwiesen sich AMP- und ATP-Injektionen als wirkungslos.

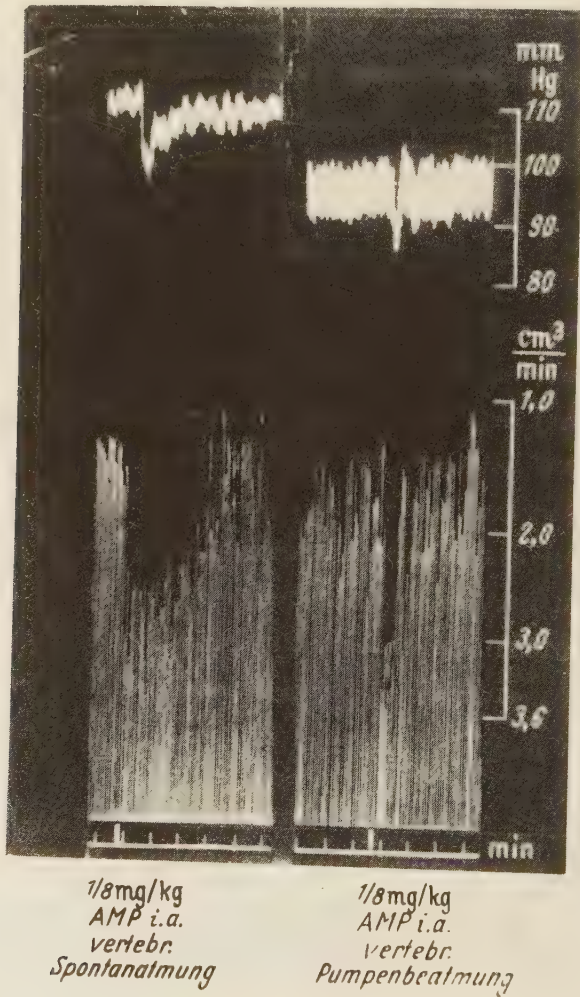
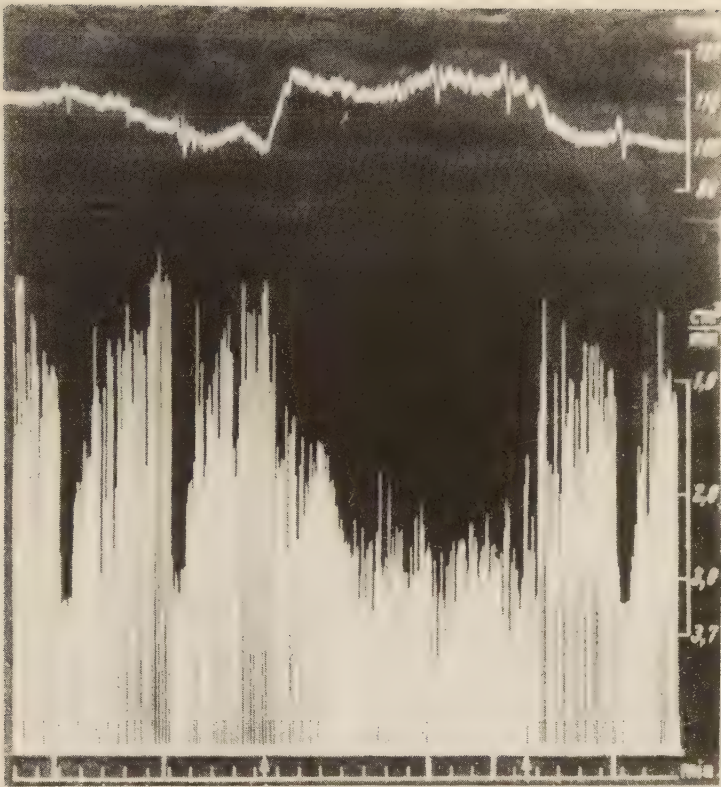


Abb.3. Die Wirkung einer intraarteriellen AMP-Injektion auf die Vertebralisdurchblutung bei Spontanatmung und 10 min später während Beatmung. Im 2. Fall ist der Gefäßtonus vermindert, denn die Durchblutung ist trotz gesenkten Blutdrucks konstant. Jetzt nur sehr kurze AMP-Reaktion



1/4 mg/kg 1/4 mg/kg
AMP i.a. vertebr.

1/4 mg/kg 1/4 mg/kg
AMP i.a. vertebr.

1/4 mg/kg
AMP i.a.
vertebr.

*Atmung eines Luftgemisches
mit 6% CO₂*

Abb.4. Während der Atmung eines 6%igen CO₂-Luftgemisches steigen Blutdruck und Hirndurchblutungsgröße an. In diesem Zustand ist durch intraarterielle AMP-Injektionen keine weitere Durchblutungssteigerung mehr möglich

B.

Die Theophyllinkörper Euphyllin (= Amino-
phyllin = Theophyllin-Aethylendiamin) und
Cordalin (= Oxyaethyl-Theophyllin)

Euphyllin (Byk-Gulden-Lomberg GmbH)

1.) Intraarterielle Injektionen:

Dosen von 0,5 bis 1,0 mg/kg bewirkten stets eine Zunahme der Vertebralisdurchblutung über 1 - 5 Minuten im Mittel um 100 % der Ausgangsgröße. Dabei wurde meist ein leichter Abfall des Blutdruckes registriert (Abb. 5).

Höhere Dosierungen (1 - 3,0 mg/kg) bewirkten einen stärkeren Druckabfall, dem nach einer anfänglichen kurzen Durchblutungszunahme eine Abnahme der Durchblutung unter den Ausgangswert folgte.

2.) Intravenöse Injektionen

von 1,0 mg/kg bewirkten nur in seltenen Fällen eine Änderung von Blutdruck und Vertebralisdurchblutung. Vereinzelt sank der Blutdruck um 2 - 4 mm Hg kurzfristig ab, ohne dabei die Durchblutung messbar zu beeinflussen. Wurden jedoch höhere Dosen injiziert (3 - 5 mg/kg), kam es stets zu einem 1 - 3 Minuten anhaltenden Blutdruckabfall um 5 - 15 mm Hg, der über die gleiche Dauer eine leichte druckpassive Verminderung der Durchblutung zur Folge hatte. Nach dem Wiedererreichen des Blutdruckausgangswertes normalisierte sich auch die Durchblutungsgröße (Abb. 5).

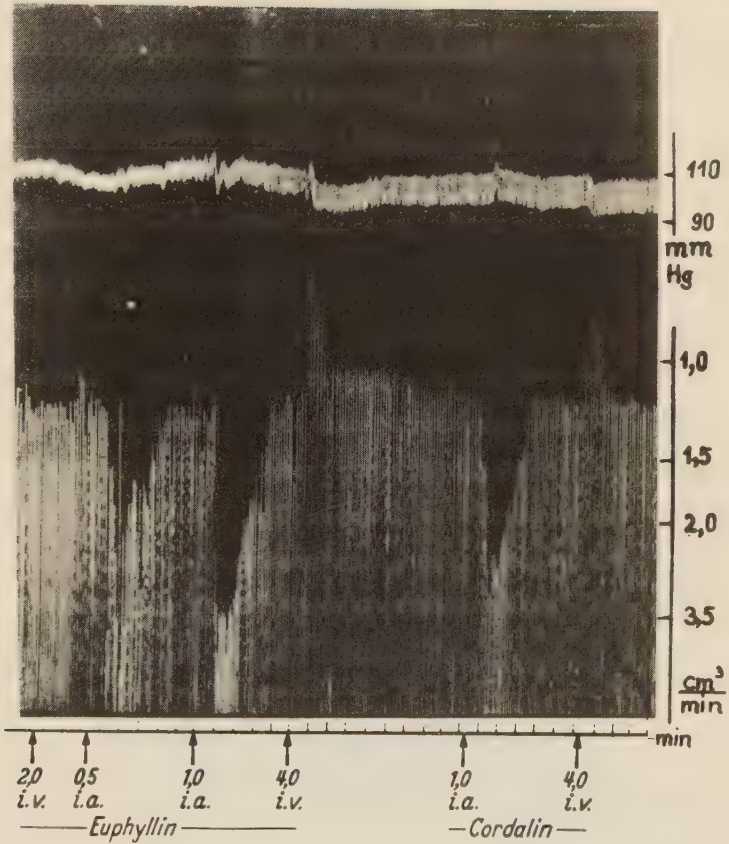


Abb.5. Die intravenösen Injektionen von Euphyllin und Cordalin bewirken keine Durchblutungszunahmen. Bei höherer Dosierung nehmen die Zirkulationsgrößen druckpassiv ab. Die intraarteriellen Injektionen hingegen führen zu Dilatation der Hirngefäße

Cordalin (Chemie-Werk Homburg GmbH)

1.) Intraarterielle Injektionen:

Dosen von 1,0 mg/kg bewirkten stets eine Zunahme der Durchblutungsgröße in der Vertebralis im Mittel um 70 % über 1 - 4 Minuten (Abb. 5). Gleichzeitig sank der Blutdruck leicht ab.

2.) Intravenöse Injektionen:

Bei einer Dosierung von 1 - 3 mg/kg konnte kein wesentlicher Effekt auf Blutdruck und Durchblutung beobachtet werden (Abb. 5). Steigerte man die Dosis auf 4 - 6 mg/kg, so fiel der Blutdruck vorübergehend um wenige Millimeter Hg ab und bewirkte damit auch eine geringe Abnahme des Vertebralisstromvolumens.

C.

Papaverin hydrochlor. (Knoll A.G.)

1.) Intraarterielle Injektionen:

Das Papaverin erwies sich uns als das am stärksten dilatierende Präparat. Mit Dosen von 1/16 bis 1/2 mg/kg konnten Durchblutungszunahmen im Mittel von 200 % registriert werden, die bis zu 10 Minuten anhielten. Gleichzeitig kam es dabei zu einem geringen Blutdruckabfall von 5 bis 10 mm Hg (Abb. 6).

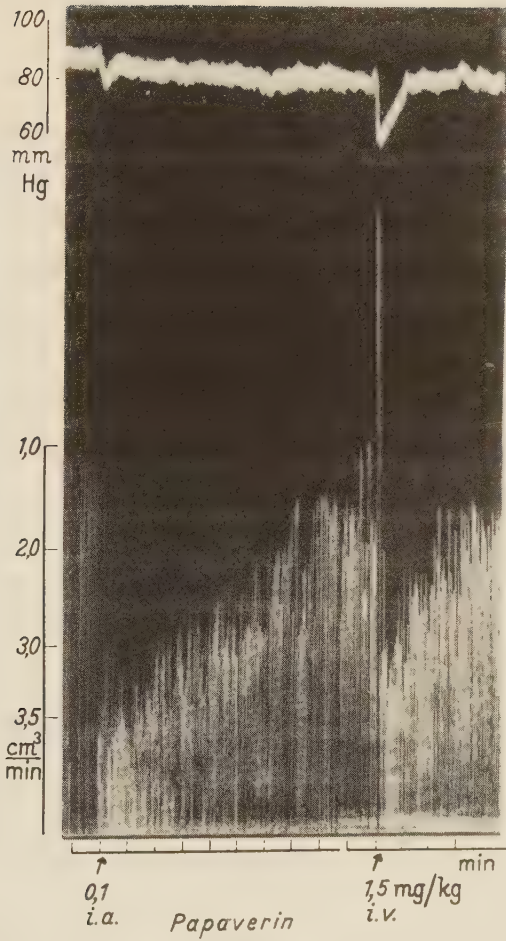


Abb.6. Intraarterielle Papaverin-Injektionen bewirken starke Durchblutungszunahmen bis zu 10 min Dauer. Nach intravenöser Injektion fällt der Blutdruck ab und führt zu einer druckpassiven Abnahme der Zirkulation. Daran anschließend nimmt die Durchblutung bis zu 3 min Dauer zu

2.) Intravenöse Injektionen:

Nach Dosen von 0,5 bis 1,5 mg/kg Papaverinum hydrochloricum reagierte der Blutdruck stets mit einem 1 bis 3 Minuten anhaltenden Abfall von 10 bis 20 mm Hg. Auf diese Drucksenkung hin kam es sofort zu einer Durchblutungsabnahme in der Vertebralis, der dann während des allmählichen Wiederanstieges des Druckes eine 2 bis 4 Minuten dauernde Durchblutungszunahme um 50 bis 80 % folgte. Die eine Durchblutungssteigerung verursachende Dosis lag in einem sehr engen Bereich. Eine darunter liegende Menge war ohne jeden Effekt, während ein Überschreiten dieser Dosierung bereits einen starken Druckabfall mit Abnahme der Zirkulationsgröße verursachte (Abb. 6).

V. Besprechung der Ergebnisse

A.

Adenosinkörper

Die gefäßerweiternde Wirkung der Adenosin-Körper ist seit 1929 durch DRURY und SZENT-GYÖRGYI (7, 8, 33) bekannt. Seither wurden zahlreiche Experimente an den verschiedensten Gefäßgebieten durchgeführt.

So fanden z.B. SCHOEDEL (30), FLEISCH und WEGER (11), FLEISCH und DOMENJOZ (10), SCHMIER, KANZOW und VOGEL (29) u.a. nach intraarteriellen Injektionen von AMP und ATP eine wesentliche Zunahme der Durchblutung an der Skelettmuskulatur des Hundes. DIETRICH und SCHWIEGK (5) wiesen nach intramuskulärer Applikation von AMP, ebenfalls am Hund, eine deutliche Zunahme der Coronar-Durchblutung nach. DE WAELE und VAN DER VELDE (37) sahen nach intravenösen Gaben von ATP beim Hund und Kaninchen eine Vasodilatation der Gefäße der Skelettmuskulatur und auch des Splanchnikusgebietes, während in Milz, Nieren und Lunge keine Gefäßerweiterung auftrat.

WAGENMANN, SCHMID und TAUGNER (38) registrierten am wachen Hund nach intravenöser Applikation von AMP und ATP eine deutliche Verminderung des peripheren Gesamtwiderstandes sowie eine Vermehrung des Herzminutenvolumens.

Auch eine direkte Beobachtung der Endstrombahn verschiedener Gefäßgebiete und Tiere, wie sie schon bald nach der

Entdeckung DRURY's und SZENT-GYÖRGYI's von ZIPF (40) und ZIPF und GIESE (41) durchgeführt wurden, bestätigte die dilatatorische Wirkung.

Auch am Menschen wurde die erweiternde Eigenschaft der Adenosin-Körper geprüft. So berichteten HESS (13) bei Messungen am Bein und PATTERSON mit Mitarbeitern (24) am Arm über die ausgeprägten dilatatorischen Effekte von AMP und ATP nach intraarterieller Zufuhr.

Eine Wirkung auf die Gehirngefäße beim Menschen ist erst seit kurzer Zeit durch BERNSMEIER und GOTTSTEIN (1) bekannt. In diesen Untersuchungen stellte sich heraus, daß AMP-Infusionen in die Art. carotis die Gehirndurchblutung erheblich steigern, besonders wenn diese vorher herabgesetzt war.

Tierexperimentelle Untersuchungen über die Wirkung der Adenosinkörper auf den cerebralen Kreislauf fehlten bisher vollkommen. Das mag zum Teil an den nicht unerheblichen experimentellen Schwierigkeiten liegen, über die eingangs berichtet wurde.

Intraarterielle Injektionen von Adenosin-mono-Phosphorsäure (AMP-Homburg) und Adenosin-tri-Phosphorsäure (ATP-Homburg) in Dosen ohne wesentliche Blutdrucksenkung verursachten stets eine starke Erweiterung der Gefäße im Ausbreitungsbereich der Art. vertebralis.

Wurde die Dosis jedoch so stark erhöht, daß der Blutdruck abfiel, so wurde entweder die Durchblutungszunahme vermißt oder es folgte sogar eine Abnahme der Durchblutung. Das ist verständlich, da nach dem Hagen-Poiseuille'schen Gesetz vor allem das arterio-venöse Druckgefälle für die Größe der Durchblutung von Bedeutung ist. Sinkt also die vis a tergo in stärkerem Maße, so kann sich auch die lokale Vasodilatation im Bereich des Gehirns nicht so stark auswirken, dass eine Mehrdurchblutung resultiert. Aus diesem Grund war es auch nie möglich, mit intravenösen Injektionen länger anhaltende Mehrdurchblutungen zu erhalten. Das in die Vene gegebene Präparat bewirkte eine starke Dilatation der Haut-, Muskel- und Splanchnikusgefäße und damit einen Blutdruckabfall. Eine wesentliche Voraussetzung für eine Vermehrung der Gehirndurchblutung, nämlich Konstanz oder leichte Erhöhung des arteriellen Druckes, fehlte damit.

Nur in wenigen Fällen gelang es, mit einer gerade "optimalen" Dosis, eine leichte Vermehrung der Durchblutung im Anschluss an den Druckabfall zu erzielen. Dieser Effekt beruhte wohl auf einer Vermehrung des Herzminutenvolumens, wie er nach kleinen Dosen von AMP und ATP beobachtet wird (32, 38).

In mehreren Versuchen wurde die Bedeutung der Ausgangslage, also des Gefäßtonus, für den Ausfall einer Reaktion untersucht. Dabei zeigte sich, dass bei vermindertem Tonus intraarterielle Injektionen nur sehr kurz dauernde Durchblutungszunahmen bewirkten. War die Ausgangsdurchströmung durch

CO₂-Inhalation erhöht, so war keine weitere Steigerung der Durchblutung mehr möglich.

B.

Theophyllin-Körper

Mit der Gefäßwirkung der Theophyllin-Körper haben sich, seit MAINZER über günstige Resultate bei der Appoplexie berichtete, sehr viele Untersucher beschäftigt. In vielen Fällen wurde dabei der Hund als Versuchstier gewählt und die Durchblutung der Art. carotis interna gemessen. Wie wir ausführten, ist dieses Gefäß beim Hund kein reines Hirngefäß, da es zahlreiche Äste und Anastomosen zu extracerebralen Regionen abgibt. Darauf ist wohl unter anderem zurückzuführen, dass widersprechende Ergebnisse erhalten wurden.

FREY und HESS (12) haben an der Art. carotis interna des Hundes mit der Rein'schen Thermostromuhr nach intravenöser Zufuhr eines Theophyllinabkömmlings (Deriphyllin) eine geringe kurz dauernde Zunahme des Stromvolumens gemessen und daraus auf eine Dilatation der Gehirngefäße geschlossen.

Über wesentlich stärkere Effekte berichtete NOELL (22) bei gleichen Versuchsbedingungen, der starke und lang dauernde Zunahmen der "Gehirndurchblutung" nach intravenösen Gaben von Euphyllin beobachtete. Sehr ähnliche Befunde

liegen von SCHIMERT (27) vor, der nach Euphyllin-Injektionen einen erheblichen Anstieg der Durchblutung in der Art. vertebralis und Art. carotis interna des Hundes sah. Diese Zunahme trat schon nach kürzester Zeit auf, blieb für etwa eine halbe Stunde und sank dann wieder zur Norm ab.

DÖRNER (6) fand an der Art. carotis des Hundes nach intravenösen Injektionen von Cordalin die Durchblutung entweder unverändert oder geringgradig zunehmend, während nach Deriphyllin fast immer eine Minderdurchblutung auftrat. Der gleichzeitig registrierte Blutdruck blieb nach Cordalin immer unverändert, während er nach Deriphyllin fast immer absank.

SCHNELLBÄCHER (28) sowie KOCH und SCHNELLBÄCHER (17) arbeiteten mit den von LUDWIGS (18) modifizierten GIBB'schen Sonden am Hund. Mit dieser Methode, die Änderungen der Durchblutung an ganz umschriebener Stelle aufzeigt, fanden sie nach intravenös verabreichten Theophyllin-Abkömmlingen meist eine Abnahme der Gehirndurchblutung. Euphyllin und Deriphyllin senkten Blutdruck und Gehirndurchblutung, während Cordalin und DHT auch nach höheren Dosen Blutdruck und cerebrale Durchblutung praktisch unbeeinflusst liessen.

THIESEN (36) benutzte bei Hunden die Stickoxydulmethode (16, 2), die jedoch, wie anfangs erwähnt, den Nachteil hat, flüchtige Reaktionen nicht zu erfassen. Nach

intravenösen Injektionen von Euphyllin nahmen Hirndurchblutung und Blutdruck ab.

DUMKE und SCHMIDT (9), sowie TAUGNER, VON BUBNOFF und Mitarbeiter (35) erhielten bei der Katze nach intraarteriellen Injektionen von Theophyllinkörpern in die Art. vertebralis eine Mehrdurchblutung.

In den von uns durchgeführten Versuchen erwiesen sich Euphyllin und Cordalin bei intraarterieller Zufuhr als vasodilatierend. Die Durchblutungszunahme nach Euphyllin war dabei stärker ausgeprägt als nach Cordalin. Auch die Blutdruckwirkung nach Euphyllin war nahezu immer intensiver als nach gleicher Dosis Cordalin. Nie wurden nach intraarteriellen Injektionen beider Substanzen druckunabhängige Durchblutungsabnahmen beobachtet. In Übereinstimmung mit DUMKE und SCHMIDT (9) sowie TAUGNER, VON BUBNOFF und Mitarbeitern kamen wir zu dem Ergebnis, dass beide Präparate rein vasodilatierende Eigenschaften besitzen. Natürlich wurden Durchblutungszunahmen nur erhalten, wenn der Blutdruck konstant blieb oder nur ganz leicht abfiel. Bei höheren Dosierungen trat eine stärkere Blutdrucksenkung ein. Die gemessenen Werte der Gehirndurchblutung nahmen dann deutlich ab. Der Grund dafür ist, dass ein grösserer Teil der injizierten Substanz über die venösen Abflussgebiete des Gehirnes in den peripheren Kreislauf gelangt und dort durch allgemeine Vasodilatation eine Senkung des Blutdruckes bewirkt. Wie bereits oben ausgeführt, ist die

Höhe des arteriellen Blutdruckes für die Grösse der Durchblutung jedoch von größter Bedeutung.

Bei intravenöser Zufuhr von Euphyllin oder Cordalin kam es entweder zu keiner Änderung des Stromvolumens bei konstantem Blutdruck oder zu Blutdruckabfall und druckpassiv bedingter Abnahme der Durchblutung. Eine "optimale" Dosierung, die, wie bei den Adenosin-Körpern und beim Papaverin, eine flüchtige Durchblutungszunahme auch nach intravenösen Injektionen bewirkte, war nicht auffindbar.

Unsere Ergebnisse nach intravenösen Injektionen stimmen mit denen von SCHNELLBÄCHER (28), KOCH und SCHNELLBÄCHER (17) sowie THIESEN (36) insofern überein, als diese Autoren nur Abnahmen der cerebralen Durchblutung sahen.

Auch am Menschen konnten mit der von KETY und SCHMIDT (16) entwickelten Stickoxydulmethode nach intravenöser Zufuhr von Euphyllin regelmäßig nur Verminderungen der cerebralen Durchblutung gemessen werden, wie MOYER, MILLER, TASHNEK und BOWMAN (20), MOYER, TASHNEK, MILLER, SNYDER und BOWMAN (21), SCHEINBERG und JAYNE (25) sowie WECHSLER, KLEISS und KETY (39) nachgewiesen haben!

Die Autoren sind der Auffassung, dass es sich dabei um eine aktive Konstriktion der Hirngefäße handle. Wir können uns auf Grund unserer Untersuchungen jedoch dieser Ansicht nicht anschliessen. Von einem vasokonstringierenden

Körper sollte man doch erwarten, dass er besonders bei der intraarteriellen Injektion eine Vasokonstriktion auslöst, da in diesem Fall die Wirkstoffkonzentration besonders groß wäre. Wir erhielten bei der intraarteriellen Injektion jedoch stets eine Mehrdurchblutung. Die Abnahme der Durchströmung der Hirngefäße nach intravenösen Injektionen beruht u.E. doch wohl auf dem Absinken des arteriellen Blutdruckes durch periphere Vasodilatation.

C.

Papaverin

Papaverin wurde schon 1848 von Georg MERK im Opium entdeckt. Seine chemische Struktur klärte G. GOLDSCHMIEDT in den Jahren 1883 bis 1889 auf. A. PICET und A. GAMS gelang 1909 als ersten die chemische Synthese des Alkaloids. Erst 1913 wurde durch J. PAL (23) seine Hauptwirkung, nämlich seine lähmende Eigenschaft auf alle glattmuskulären Organe, richtig erkannt. Diese spasmolytische Wirkung ist an den Benzyl-Rest des Papaverin gebunden (D. MACHT), doch entfaltet auch nach dessen Abspaltung der übrigbleibende Isochinolin-Körper seinerseits spasmolytische Wirkung.

Auf Grund seiner spasmolytischen Wirkung auf die glatte Muskulatur wird das Papaverin in der Klinik bereits seit Jahren angewandt. Auch zur Behandlung sowohl peripherer wie cerebraler Durchblutungsstörungen wird es benutzt.

Tierexperimentell befaßten sich in letzter Zeit vor allem SCHNELLBÄCHER (28) und MENGE (19) mit diesem Präparat. Beide Autoren arbeiteten mit den modifizierten GIBB'schen Thermosonden, die sie beim Hund ins Gehirn einstachen. Nach intravenösen Injektionen von Papaverin erhielten sie im Anschluss an einen Blutdruckabfall eine Zunahme der Durchblutung von etwa einer Minute Dauer. Die Grösse dieser Durchblutungszunahme können die Autoren nicht angeben, da mit ihrer Methode keine quantitativen Aussagen möglich sind.

Am Menschen haben amerikanische Autoren eine sehr geringe Steigerung der Durchblutung nach intravenöser Applikation von Papaverin mit der N2O-Methode beobachtet (31, 15, 26). Bei unseren Versuchen erwies sich uns das Papaverin als das am stärksten vasodilatierende Präparat. Dies konnte zum Teil schon aus dem Blutdruckverhalten geschlossen werden. Nach intravenösen Injektionen von 0,5 bis 1,5 mg/kg fiel der Blutdruck stets um 10 bis 30 mm Hg ab, um nach etwa einer halben Minute allmählich wieder anzusteigen. Sofort nach der Injektion kam es druckpassiv zu einer flüchtigen Abnahme der Zirkulationsgröße, während des langsamen Druckanstieges überschritt dann die Durchblutung den Ausgangswert. Es ist sehr wahrscheinlich, dass hierfür zu einem Teil eine Erhöhung des Herzminutenvolumens verantwortlich zu machen ist. Der Anstieg der Gehirndurchblutung hielt bis zu 3 Minuten an. Er war somit nur von kurzer Dauer, aber dennoch länger als bei den Adenosin-Körpern.

Dieser Effekt war konstant reproduzierbar.

Als besonders stark erwies sich die gefäßerweiternde Wirkung des Papaverin bei den intraarteriellen Injektionen. Hierbei konnte fast immer, bei leichtem Blutdruckabfall, eine Vermehrung des Stromvolumens im Mittel um 200 % über 6 bis 10 Minuten beobachtet werden.

VI. Zusammenfassung

Es wird über den Einfluss von AMP, ATP, Euphyllin, Cordalin und Papaverin auf die Gehirndurchblutung der Katze berichtet. Die Untersuchungen erfolgten an 52 Katzen. Dieses Versuchstier war deshalb besonders geeignet, weil bei ihm die Art. vertebralis oberhalb des zweiten Halswirbelkörpers, im Gegensatz zur Art. carotis und vertebralis beim Hund und der Art. carotis der Katze, keine Seitenäste zu extracerebralen Gefäßgebieten abgibt, sondern nur zentralnervöses Gewebe versorgt. Die Beobachtung der Durchblutung in der Art. vertebralis gibt somit Aufschluss über das Verhalten der Gehirngefäße.

Die Durchblutungsmessung erfolgte mit einem automatisch registrierenden und blutig eichbaren Bubble-flow-meter. Die genaue Präparation und Versuchsanordnung wird beschrieben.

Nach Injektion der untersuchten Präparate in die Art. vertebralis liess sich bei geeigneter Dosierung stets eine Durchblutungszunahme nachweisen. Hierbei entfaltete besonders das Papaverin eine starke Wirkung. Keines der Präparate führte bei dieser intraarteriellen Injektionsform zu einer blutdruckunabhängigen Minderdurchblutung, d.h. also, zu einer Vasokonstriktion.

Bei intravenösen Injektionen konnte nur mit den Adenosin-Körpern und Papaverin eine kurzfristige Mehrdurchblutung erreicht werden. Auch hierbei war der Effekt beim Papaverin am stärksten ausgeprägt, doch stets nach maximal

2 Minuten wieder abgeklungen. Erhöhung der Dosierung konnte die Mehrdurchblutung nicht weiter fördern, sondern führte wegen starken Blutdruckabfalles eher zu einer Abnahme der Durchströmung.

Mit Euphyllin und Cordalin liess sich bei intravenöser Applikation keine Durchblutungszunahme herbeiführen. Blieb der Blutdruck bei entsprechender Dosierung konstant, so war auch die Durchströmung unbeeinflusst, bewirkte die Injektion hingegen einen Druckabfall, so nahm auch die Durchblutung ab.

Die zusammenfassende Betrachtung der Einzelbefunde ergibt, dass es mit keinem der untersuchten Präparate möglich war, bei intravenösen Injektionen eine länger anhaltende und stärkere Mehrdurchblutung zu verursachen.

Die Erklärung hierfür ist die folgende:

Die peripheren Gefäßgebiete erhalten bei der intravenösen Applikationsform die Wirksubstanz in gleicher Stärke und zum gleichen Zeitpunkt wie die Hirngefäße. Die Folge ist eine allgemeine Abnahme des Gefäßtonus und damit ein Blutdruckabfall. Die Konstanz des Blutdruckes ist aber eine wesentliche Voraussetzung für eine Durchblutungszunahme im Bereich des cerebralen Kreislaufs.

- 16.) KETY, S.S.
u. C.F. SCHMIDT J.clin.Invest. 27, 476
(1948)
- 17.) KOCH, D.
u. F. SCHNELLBÄCHER Klin.Wschr. 33, 668
(1955)
- 18.) LUDWIGS, N. Pflüg.Arch.Phys. 259, 35,
(1954)
- 19.) MENGE, H.G. Med.Klin. 52, 2204
(1957)
- 20.) MOYER, J.H.,
MILLER, S.J.,
TASHNEK, A.B.
u. R.O. BOWMAN J.clin.Invest. 31, 267
(1952)
- 21.) MOYER, J.H.,
TASHNEK, A.B.,
MILLER, S.J.,
SNYDER, H.
u. R.O. BOWMAN Am.J.med.Sc. 224, 377
(1952)
- 22.) NOELL, W. Zschr.exp.Med. 110 589
(1942)
- 23.) PAL, J. D.med.Wschr. 40, 1702
(1930)
- 24.) PATTERSON, G.C.
u. J.T. SHEPHERD Clin.Sc. 13, 85 (1954)
- 25.) SCHEINBERG, P.
u. H.W. JAYNE Circulation 5, 225
(1952)
- 26.) SCHEINBERG, P.,
H.W. JAYNE,
M. RICH,
M.S. BELLE
u. C. GABLES J.clin.Invest. 30, 671
(1951)
- 27.) SCHIMERT, G. Dt.med.Wschr. 76, 1176
(1956)
- 28.) SCHNELLBÄCHER, F. Dt.med.Wschr. 80, 1646
(1955)
- 29.) SCHMIER, J.,
E. KANZOW
u. G. VOGEL Phys.Kongr., Hamburg 1952,
ref. Ber. Phys. 154, 285
(1953)
- 30.) SCHOEDEL, W. Pflüg.Arch. 236, 93
(1935)

- 31.) SHENKIN, H.A. J.appl.Phys. 3, 465
(1951)
- 32.) STÖNER, H.B. Clin.Sc. 5, 159
u.H.N.GREEN (1944/45)
- 33.) SZENT-GYÖRGYI, A. Proceedings of the phys.
u.A.N.DRURY Soc. April 27, 1929 XXXV
(J.Phys. 67, XXXV)
- 34.) TAESCHLER, M., Helv.Phys.Ac. 10, 120
CERLETTI, A. (1952)
u.E.ROTHLIN
- 35.) TAUGNER, R. Arzneim.Forsch. 6,
M.v.BUBNOFF, 601-610 (1956)
H.WETH,
H.WALTZ,
H.HOCHREIN,
M.BARTELS,
E.SCHMID
u.Mitarb.
- 36.) THIESEN, J. Klin.Wschr. 34, 33/34
(1956)
- 37.) WAELE, H.DE Arch.int.Pharmacodyn. 70,
u.J.VAN DER VELDE 288 (1945)
- 38.) WAGENMANN, U. Naunyn-Schmiedeberg's
E.SCHMID Arch.exp.Path.u.Pharm.
u.R.TAUGNER 224, 416 (1955)
- 39.) WECHSLER, R.L., J.clin.Invest. 29, 28
KLEISS, L.M. (1950)
u.S.S.KETY
- 40.) ZIPF, K. Arch.exp.Path.u.Pharm.
167, 60 (1932)
- 41.) ZIPF, K. Arch.exp.Path.u.Pharm.
u.W.GIESE 171, 111 (1933)

Lebenslauf

Am 8. Juni 1933 wurde ich als Sohn des jetzigen Oberregierungs-Baurates a.D. Dr. Ing. Richard Niedermayer und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Koch, in Deggendorf a.D. geboren.

Dort verbrachte ich meine Kindheit.

Die Volks- und Oberrealschule besuchte ich zum Teil in meiner Geburtsstadt und zum Teil in München, wo ich 1953 an der Maria-Theresia-Oberrealschule, München 8, Regerplatz 1, mein Abitur ablegte.

Bis zum Beginn meiner vorklinischen Semester war ich als Krankenpfleger im Operationssaal der hiesigen Chirurgischen Universitäts-Klinik tätig.

Während meiner Universitäts-Studienzeit war ich ausschließlich in München.

Mein Physikum legte ich in der vorgeschriebenen Zeit, nach 5 Semestern, mit der Gesamtnote 1 ab. Bis zu meinem Staatsexamen, das ich am 8. Juni 1959, ebenfalls mit der Gesamtnote 1, beendete, war ich mehrfach als Famulus in verschiedenen Kliniken tätig.

Seit 1. Juli 1959 bin ich als Medizinal-Assistent in der II. Medizinischen Klinik der Universität München beschäftigt. Meine besonderen Interessen liegen bei der Inneren Medizin. Mein Ziel ist der Facharzt in diesem Teilgebiet.

Am Ende der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Professor Dr. Dr. med. et phil. G. Bodechtel für die Übernahme des Referates zu danken.

Besonders bedanken darf ich mich auch bei Herrn Professor Dr. med. A. Bernsmeier für die Überlassung des Themas.

Außerordentlichen Dank schulde ich Herrn Dr. med. U. Gottstein für die freundlichen Hinweise und die wertvolle Unterstützung bei der Durchführung und Abfassung der Arbeit.



